

AUS DER FRAUENKLINIK DES KANTONSSPITALS ST. GALLEN
CHEFARZT P.-D. DR. O. KÄSER

Die Wirkung hydrierter Secale-Alcaloide (Hydergin) auf die Hypertension bei Schwangerschaftstoxikosen

49 Fälle aus den Jahren 1950–1952

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
OSKAR KUNZER
von Krinau SG

Druck: J. Schmid, Goldach / 1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548806_0061

AUS DER FRAUENKLINIK DES KANTONSSPITALS ST. GALLEN
CHEFARZT P.-D. DR. O. KÄSER

Die Wirkung hydrierter Secale-Alcaloide (Hydergin) auf die Hypertension bei Schwangerschaftstoxikosen

49 Fälle aus den Jahren 1950–1952

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
OSKAR KUNZER
von Krinau SG



Druck: J. Schmid, Goldach / 1957

Von der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel genehmigt auf Antrag
von P.-D. Dr. O. Käser

Tag der Promotion: 3. März 1956

Aus Berichten über die geographische Verbreitung der Toxikose geht hervor, daß diese bei den Eingeborenenfrauen in gewissen Gebieten Afrikas, in Persien, Java, Britisch Malaya, Australien, Hawaii und Alaska selten oder unbekannt ist, d. h. dort wo Ernährung und Lebensgewohnheiten der Eingeborenen durch die weiße Rasse nicht geändert wurden. Umgekehrt wurde ein häufiges Auftreten der Eklampsie an Orten festgestellt, wo die Eingeborenen Ernährung und Lebensgewohnheiten der weißen Rasse übernommen haben, z. B. in Algerien, Kapstadt, Colombo, auf der Insel Puerto Rico, ferner bei den Negerinnen in New-York, New Orleans und Atlanta. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Hypertension.

Es ist naheliegend, daß auch klimatische Faktoren eine Rolle spielen. Auch hier liegen aus verschiedenen Gegenden Beobachtungen und Berichte vor. Diese divergieren z. T. aber sehr stark oder sind sogar gegensätzlich, sodaß über die Bedeutung dieser Faktoren bis heute noch nichts Positives gesagt werden kann.

Erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit der Spätgestosen bestehen in manchen Ländern zwischen Stadt und Land, z. B. seltenes Vorkommen der Eklampsie in den ländlichen Distrikten von China und Indien gegenüber starker Verbreitung in den Städten. Auch hier wird die Übernahme von Lebensgewohnheiten und Ernährung der weißen Rasse als wichtigster Faktor angesehen.

In Dänemark stellten *Hauch* und *Lehmann* eine abnehmende Eklampsiehäufigkeit in der Reihenfolge Hauptstadt, Provinzstädte, Land fest. In der gleichen Reihenfolge ergab sich aber auch eine Abnahme in der Anzahl der Heiraten auf 1000 Einwohner. Sie erachten als mögliche Ursache für den Unterschied in der Eklampsiehäufigkeit zwischen Stadt und Land einerseits die größere Fruchtbarkeit auf dem Lande und andererseits die geringere Heiratshäufigkeit, die beide zu einer relativen Verminderung der Primiparae in den ländlichen Gebieten führen.

Im gleichen Sinne spricht die Beobachtung von *Lehmann*, Baden. Er stellt eine Abnahme der Eklampsiehäufigkeit im zweiten Weltkrieg vor dem Einsetzen des Nahrungsmangels fest, während im zweiten Nachkriegsjahre bei stärkstem Nahrungsmangel Eklampsiehäufigkeit und Anzahl der Erstgeburten bereits wieder zunahmen.

Von andern (z. B. *Mastboom*, Amsterdam) wird die Abnahme der Toxikosehäufigkeit während den Kriegszeitern mit der verminderten Nahrungseinnahme in Zusammenhang gebracht, die zu einer allgemeinen Erniedrigung des Blutdrucks führt.

Die Annahme, daß Toxine aus Fokalinfectionen als Faktor in der Aetiologie der Schwangerschaftstoxikose eine Rolle spielen, wird von *Van Bud* vertreten. Er stellte eine Besserung von Prae-Eklampsie und Eklampsie fest, sobald die Herde entfernt wurden. Auch *Gallowey* und *Paul* beobachteten eine vermehrte Häufigkeit der Toxikose bei Patienten mit infizierten Zähnen und Tonsillen.

Van Bouwdijk Bastiaanse und *J. L. Mastboom* erwähnen die Theorie des gestörten haemodynamischen Gleichgewichts von Beker. Dieser vermutet die Ursache der Schwangerschaftstoxikose in einer Störung der uterinen Blutzirkulation als Folge von erhöhtem Tonus der Uterusmuskulatur. Dieser Hypertonus entstehe primär z. B. durch Primiparität, infantiles Genitale, Mehrlingsschwangerschaft und Hydramnion, sekundär durch Arteriosklerose, essentielle Hypertonie und chronische Nephritis. Während nun beim primären Hypertonus der Uterusmuskulatur ein sog. «Nutritionsreflex» in Form einer peripheren Gefäßkontraktion korrigierend in Erscheinung treten könne, seien beim sekundären Hypertonus die peripheren Gefäße nicht imstande, eine Ischämie des graviden Uterus durch eine periphere Vasokonstriktion zu verhindern.

Van Bouwdijk Bastiaanse weist nun darauf hin, daß auch bei normalem Gefäßsystem eine Schwangerschaftstoxikose entstehen kann. Diese soll sich auf der Basis einer absolut oder relativ insuffizienten Zirkulation in den intervillösen Räumen entwickeln, wobei möglicherweise eine Analogie mit dem Goldblattphänomen der Nieren bestehe. Eine relative Ischämie der Placenta tritt nach seiner Meinung auf bei Blasenmole sowie in Fällen von Placentahyperplasie, wenn z. B. bei Diabetes und Erythroblastosis die Relation zwischen dem Gewicht der Placenta und dem Gewicht des Kindes das normale Verhältnis überschreitet (normaler Index = 0,17–0,18). Die ungenügende Durchblutung der intervillösen Räume könnte nun zu einer direkten oder indirekten Produktion von pressorischen Substanzen führen.

Als für Toxikose praedisponierende Faktoren werden genannt:

- a) Physiologische Unterarterialisierung des Genitalapparates bei Primiparae und pathologische Unterarterialisierung in Fällen von infantilem Genitale; daher auch Ansteigen der Toxikosehäufigkeit unterhalb des 20. Altersjahres.
- b) Vorbestehende Gefäß-Nieren-Krankheit, wobei in vielen Fällen die physiologische periphere Gefäßreserve, die eine genügende Blutzirkulation in den intervillösen Räumen ermöglichen könnte, versagt; deshalb Ansteigen der Toxikosehäufigkeit oberhalb des 40. Altersjahres.
- c) Hydramnion: Durch Kompression und Streckung der Gefäße werde dabei die uterine Zirkulation gehemmt, woraus eine ungenügende Blutzirkulation in den intervillösen Räumen resultiere.
- d) Mehrlingsschwangerschaft, bei welcher sich die Uterusmuskulatur unter größerer Spannung befindet. Hinzu kommt, daß häufig eine größere Placenta oder mehrere Placenten vorhanden sind, die durchblutet werden müssen. Die Folge davon wäre eine frühzeitig einsetzende relative Ischämie der Placenta (bzw. Placenten).

- e) Blasenmole und placentare Hyperplasie: Eine vermehrte Häufigkeit der Schwangerschaftstoxikose wurde bei Diabetes und Erythroblastosis besonders dann gefunden, wenn die Relation zwischen Gewicht der Placenta und Gewicht des Kindes abnorm hoch war (= relativ insuffiziente Durchblutung der intervillösen Räume).

Vlyssidés, Tarlatzis und *Cazlaris* nehmen auf Grund von Tierversuchen an, daß die uterine Ischämie nicht die Ursache, sondern die Folge der Schwangerschaftstoxikose sei. Als Ursache dürfte eher eine Störung des Hormonhaushaltes in Frage kommen. Es wurde nämlich festgestellt, daß beim graviden Laboratoriumstier ein Mangel an Oestrogenen bei gleichzeitigem Überschuß an Mineralcorticoiden eine Hypertonie und Gefäßveränderungen bewirke.

Smith und *Smith*, Boston (Mass.) verglichen die Verhältnisse bei der Schwangerschaftstoxikose mit jenen der normalen Menstruation. Sie nehmen an, daß die Menstruation das Resultat eines Oestrogenentzuges sei, wobei ein nekrotisierendes Toxin auftrete. Dieses zerstöre die Zellen und Gefäßwände des Endometriums bei der Menstruation.

Eine Verminderung der Oestrogene haben sie nun auch bei der Schwangerschaftstoxikose gefunden und daraus abgeleitet, daß der Menstruation und Toxikose ähnliche Mechanismen zugrundeliegen könnten, indem während der Schwangerschaft infolge mangelhafter Blutversorgung oder Hormonmangel ein Toxin auftrete, welches zu Degeneration von Gefäßwänden, Zellen des Syncytiums und der Decidua führe. Im Serum menstruierender und toxischer Frauen wurde eine Pseudoglobulin-Fraktion gefunden, welche die Wirkung des menstruellen Toxins neutralisieren soll.

J. Hofbauer, Cincinnati, hat in jedem Stadium der Schwangerschaft Knospen an den Chorionzotten (syncytial buds) festgestellt, welche in das umgebende mütterliche Blut eintauchen, sich nach und nach ablösen und im mütterlichen Blutstrom aufgelöst werden. Die Wirkung dieser Fragmente bestehe

1. in einer Stimulation verschiedener endokriner mütterlicher Drüsen, wobei an diesen hyperplastische Veränderungen entstehen. Es betreffe dies vor allem die Nebennierenrinde, die Schilddrüse und den Hypophysenvorderlappen. In der Hypophyse wurden Ansammlungen von Basophilen in kleinen Herden in der großen Mehrzahl der Fälle von Spättoxikosen nachgewiesen. Es wird darauf hingewiesen, daß gewisse Hormone aus den Basophilen und der Nebennierenrinde pressorische Eigenschaften besitzen, und auch erwähnt, daß bei nicht anästhesierten Hunden nach i. V. Verabreichung von Pitressin eine Gewebsanoxie entsteht.
2. in einer Überschwemmung des Blutes mit Eiweiß-Spaltprodukten, vor allem histaminartigen Substanzen, die durch den Zerfall der syncytialen Elemente entstehen und zu Organschäden führen. Betroffen würde in erster Linie die Leber, bei wel-

cher durch spezifische Funktionsprüfungen und histologisch ein Glycogenmangel festgestellt wurde. Ebenso sei eine gewisse Labilität der Leber in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bei 40 % der normalen Fälle und eine deutliche Insuffizienz der Leberfunktion bei Toxikose festzustellen.

Es wird auch als möglich erachtet, daß der toxische Typus der vorzeitigen Ablösung der Placenta auf einer Histaminwirkung beruhen könnte, und in diesem Zusammenhange erwähnt, daß das Blut bei einer normalen Schwangerschaft stets eine außerordentlich hohe Aktivität in der Zerstörung von Histamin aufweist. Diese Antihistaminaktivität wurde vermindert gefunden bei schwerer Prae-Eklampsie und besonders gering bei vorzeitiger Ablösung der Placenta. Als Folge davon fand man beim letzteren Zustand einen Blutspiegel an Histamin- und histaminähnlichen Substanzen von bis 50 mal höher als normal.

3. in einer Übertragung gewisser hormonaler- und chemischer Substanzen, welche normalerweise in großer Menge in der Placenta aufgestapelt sind (Sexualhormone, Acetylcholin), in die mütterliche Blutzirkulation. Durch die erhöhte Konzentration des Blutes an Sexualhormonen aus der Placenta werde die Ansprechbarkeit der Arteriolen auf Pitressin verstärkt. Dieser sensibilisierende Effekt von Oestron auf die Arteriolen soll durch das Acetylcholin aus der Placenta in Schach gehalten werden; und es wird für die normale Schwangerschaft ein zart ausbalanciertes Gleichgewicht zwischen den entgegengerichteten Tendenzen gewisser endokriner Faktoren und dem Acetylcholin aus der Placenta angenommen.

Bei Toxikose wurden in 28 Placenten bemerkenswert tiefe Acetylcholinwerte und andererseits eine erhöhte Blutkonzentration an Hypophysenhinterlappenstoffen festgestellt. Zudem wurde die Cholin-Esterase-Aktivität in der toxämischen Placenta bedeutend höher gefunden als in normalen Placenten.

Hofbauer sieht den Schlüssel zur Interpretation der verschiedenen Manifestationen der Spättoxikose in einer verminderten Zerstörung von Pitressin in der mangelhaft funktionierenden Leber und einem Cholinmangel in der Placenta mit den daraus sich ergebenden verstärkten Wirkungen der normal sezernierten pressorischen Substanzen der Hypophyse. Ein krankhafter Grad eines generalisierten Gefäßspasmus, Gewebsanoxämie und Entgleisung des Wasser- und Kohlehydratstoffwechsels wären dabei die wichtigsten Folgen.

A. Woodbury, Raymond P. Ahlquist, Benedict Abreu, Richard Torpin und Walter G. Watson gelangten auf Grund von Untersuchungen zu der Feststellung, daß der menschliche Uterus im Verlaufe der 12. bis 24. Schwangerschaftswoche gegenüber oxytocischen Substanzen des Hypophysenhinterlappens (Pituitrin, Pitressin, Pitocin) empfindlicher zu werden beginnt. Patienten mit Toxikose sind gegenüber der oxytocischen

Wirkung der Hypophysensubstanzen hypersensibel. Diese Überempfindlichkeit von Eklampticae und Praeklampticae ist nicht begleitet von einer verminderten Fähigkeit ihres Blutes diese Substanzen zu inaktivieren. Die genaue Natur der inaktivierenden Substanz ist unbekannt, und es wird angenommen, es handle sich um ein Encym. Amino-peptidase und Dipeptidase aus verschiedenen tierischen Geweben und aus Hefe inaktivierten Oxytocin und Vasopressin.

Bezüglich der Störungen des Wasser- und NaCl-Haushaltes schreibt *Dieckmann*, daß die schwangere Frau nicht imstande ist, Natrium und Chloride in gleicher Konzentration auszuschcheiden wie die nichtschwangere. Von verschiedenen Forschern wurde festgestellt, daß übermäßige Zufuhr von NaCl Oedeme, Hypertension, Konvulsionen und Koma auslösen kann oder bei Patientinnen mit Toxikose diese Symptome verstärke. Dagegen macht *De Snoo* die Einschränkung, daß übermäßige NaCl-Zufuhr nicht bei allen Schwangeren zu Toxikose führt, sondern nur bei empfänglichen.

Die Natrium- und Wasserretention könnte nach *Page* vor allem durch die folgenden Faktoren bedingt sein:

1. Verminderung des Glomerulusfiltrats bei Toxikose.
2. Verminderung der Serumalbumin-Konzentration, welche zu einer Erniedrigung des onkotischen Drucks des Plasmas führt und damit die tubuläre Rückresorption von Na begünstigt.
3. Änderung der hormonalen Verhältnisse, die zu einer vermehrten Rückresorption von Na führen. Es wird darauf hingewiesen, daß sowohl die Oestrogene als auch das Progesteron eine gewisse Na-retinierende Eigenschaft besitzen. Diese sei aber noch viel stärker ausgeprägt bei den Steroiden vom Typus des Desoxycorticosterons, die bei Nichtschwangeren aus der NNR, bei Schwangeren auch aus der Placenta stammen.
4. Es bestehe auch die Möglichkeit einer vermehrten Wasserrückresorption aus den distalen Tubuli unter dem Einfluß antidiuretischer Substanzen aus dem Hypophysenhinterlappen oder der Placenta.

Chesley errechnete anhand der K-, Na- und Chloridbilanz eine mittlere Na-Retention zwischen 0,23 und 1,26 gm pro Tag. Wäre dieses Natrium extracellulär und osmotisch aktiv, so müßte es zu einer Wasserretention von 10–54 Liter führen. Es wurde nun aber gezeigt, daß dieses retinierte Na z. T. intrazellulär deponiert ist und dort bis zu einem gewissen Grade das Kalium ersetzen kann.

Masson, Corcoran und *Irvine* injizierten Ratten Renin s. c., wobei die Wirkung lediglich in einer Polyurie bestand. Das gleiche Experiment bei Ratten, die mit Doca (Desoxy-corticosteron-Acetat) und NaCl vorbehandelt waren, führte zur Entwicklung von Oligurie, Schäden an den Nierenglomeruli- und Tubuli, visceralen Hae-

morrhagien, Oedemen und Konvulsionen. Es wird auf die Ähnlichkeit des klinischen und pathologischen Bildes mit der menschlichen Eklampsie hingewiesen. In Übereinstimmung mit den Resultaten von *Dieckmann* wird angenommen, daß die übermäßige Zufuhr von NaCl im Trinkwasser für das Syndrom verantwortlich sei und daß dem Doca nur ein unterstützender Effekt zukomme. Dieser könne darin bestehen, daß Doca die Permeabilität der Zellmembranen ändert, wobei ein Ersatz des intrazellulären KCl durch NaCl ermöglicht werde und auf diese Weise eine Sensibilisierung der Blutgefäße gegenüber pressorischen Stoffen erfolge.

Bei Frauen mit Toxikose wurde eine stärkere Ausscheidung von Corticoiden im Urin festgestellt als bei normalen Schwangeren. Nach *Page* mag diese verstärkte Sekretion von NNR-Hormonen wohl zu den Manifestationen dieser Krankheit gehören, sie sei aber nicht von primärer aetiologischer Bedeutung.

Nachdem in den letzten Jahren im Aldosteron ein NNR-Hormon isoliert worden ist, dessen Wirkung gegen die Symptome des Morbus Addison ca. 20–30 mal stärker ist als diejenige des Desoxycorticosterons, fragt es sich, ob nicht das Aldosteron in erster Linie für die oben genannten Erscheinungen verantwortlich zu machen wäre.

Wie aus Berichten über Tierversuche und aus der Klinik hervorgeht, bestehen in qualitativer Hinsicht gewisse Übereinstimmungen zwischen Aldosteron und Desoxycorticosteron.

Im Tierversuch wurde gefunden, daß Aldosteron in Bezug auf die Na-Retention 28 mal stärker ist als das dem Doca verwandte Cortexon (*Dettbarn* und *Groß*). In der Klinik wurde festgestellt, daß bei einem normalen Individuum 0,7–1 mg Aldosteron i. m. eine gleichstarke Na-Retention bewirkt wie 70 mg Cortexon i. m.; 0,5 mg Aldosteron i. v. entsprachen ungefähr 30 mg Cortexon i. v. (*Mach* und *Muller*).

Da auch nach großen Dosen von Aldosteron keine Oedeme auftraten, wird angenommen, daß die Wasserretention geringer ist als beim Cortexon.

Eine Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit unter Aldosteron beruht nur z. T. auf einer Wasserretention, zum andern Teil aber auf einer internen Wasserverschiebung (*Mach*, *Fabre*, *Duckert*, *Borth* et *Ducommun*). Im Gegensatz zum Desoxycorticosteron bewirkte Aldosteron nur einen geringen Anstieg des Blutdrucks.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß es unter Aldosteron trotz größerer Na-Retention desselben zu einer geringeren Wasserretention, schwächerer oder gar keiner Oedembildung und geringerem Blutdruckanstieg kommt als beim Desoxycorticosteron.

Nachdem *Jailer* und *Knowlton* nachgewiesen hatten, daß die Placenta Steroide vom Typus der NNR-Hormone sezerniert, glaubt man, diese Sekretion könnte unter einem Streß ein größeres Ausmaß annehmen (z. B. bei placentarer Schädigung).

Page ist der Ansicht, daß der Fehler mancher Theorien über die Aetiologie der Eklampsie auf einer falschen Anordnung der einzelnen Faktoren beruht. Er gruppiert diese in vier Kategorien, nämlich:

1. Die prädisponierenden Faktoren, die zwar zu einer vermehrten Häufigkeit der Toxikose führen, aber zur Entstehung dieses Zustandes nicht unbedingt notwendig sind. Die unmittelbare Wirkung dieser prädisponierenden Faktoren wäre eine trophopatische Schädigung der Placenta (durch mangelhafte Ernährung oder Blutversorgung bedingt im Gegensatz zu trophotoxisch, d. h. durch chemische Substanzen, Bakterien usw. hervorgerufen). In diesem Sinne würden die nachfolgenden Faktoren wirken:
 - a) Behinderung der intervillösen Zirkulation während den Wehen.
 - b) Druck des Uterusinhaltes auf die Placenta, besonders bei Kugelform des Uterus, Mehrlingsschwangerschaft, Hydramnion.
 - c) Größerer intraabdominaler Druck bei Primiparae infolge geringerer Nachgiebigkeit der Bauchwand.
 - d) Extreme emotionelle Zustände.
 - e) Vasokonstriktion infolge von fallendem Hormonspiegel nach der Theorie von *Smith and Smith*.
 - f) Als vielleicht wichtigster Faktor dürften Veränderungen an den Gefäßen selbst in Betracht zu ziehen sein. Atheromatöse Veränderungen der Arterien in der Decidua wurden von *Hertig*, *Zeek* und *Assali* beschrieben. Gefäßveränderungen bei Diabetes mellitus, essentieller Hypertonie und Glomerulonephritis.
 - g) Eine schwere Anämie.Schließlich könne bei gleichzeitiger Einwirkung verschiedener Faktoren die Anfälligkeit der Patientin gegenüber der Toxikose stark ansteigen.
2. Der anteilhabende Faktor: Es wird darunter eine Störung verstanden, die gleich einem allgemeinen Nenner stets vorhanden sein muß, obwohl ihr Vorhandensein nicht immer zur Krankheit führt. Bei der Spätgestose wäre dies die trophopathische Schädigung der Placenta oder vielleicht der Decidua.
Es wird darauf hingewiesen, daß diese Theorie eine ausreichende Erklärung bieten würde für:
 - a) die bekannten prädisponierenden Faktoren,
 - b) die bei der Toxikose vorkommenden Läsionen der Placenta,
 - c) die während der Toxikose verschlechterte Übertragung von O₂ und Nährstoffen an den Foeten,

- d) die verminderte Produktion von Steroidhormonen durch das Syncytium.
 - e) die Störungen in der placentaren Produktion an Proteinsubstanzen (Gonadotropin aus dem Chorion, Histaminase, Pitocinase, Beta-Glucuronidase).
 - f) den verminderten O₂-Verbrauch des toxämischen Placentagewebes in vitro.
 - g) die vermehrte Häufigkeit von Abruptio placentae im Zusammenhang mit der Toxikose.
3. Die unmittelbare Ursache als Vermittler der Krankheit, bestehend aus einer oder mehreren Substanzen, welche aus dem anteilhabenden Faktor hervorgehen und durch das Blut fortgeleitet werden. Es wurden von verschiedenen Forschern eine ganze Reihe von Stoffen als Vermittler der Toxikose auf diese Eigenschaft hin untersucht, ohne daß es bisher gelungen wäre ein Agens zu finden, das sämtliche bekannten Symptome und pathologischen Veränderungen der Spätgestosen hervorzubringen vermag.
- Es werden erwähnt:
- a) verschiedene Hormone,
 - b) NaCl,
 - c) toxische- oder pressorische Amine,
 - d) Thromboplastin,
 - e) Antigene
 - f) toxische Proteine.
4. Die Manifestationen. Darunter werden alle jene Störungen verstanden, die direkt oder indirekt als Folge der unmittelbaren Ursache auftreten. Im Vordergrund stehen hier die Spasmen der Arteriolen, von denen am auffälligsten die Nieren, die Leber, der Uterus, die Augen und das Gehirn betroffen werden. Die Gefäßspasmen bewirken primär eine Gewebshypoxie mit den darauf folgenden funktionellen Störungen der betroffenen Gebiete und sind bei genügend langer Dauer schließlich auch für die anatomischen Schäden verantwortlich, die im Verlauf der schweren Toxikose auftreten können. Ein ausgedehnter Arteriolenasmus bewirkt eine Hypertension.
- Es wird aber daran erinnert, daß manche physiologischen Veränderungen im Verlaufe der Toxikose im Sinne einer Anpassung des Organismus aufzufassen sind. So könnte z. B. die Hypertension eine genügende Durchblutung der Gewebe gewährleisten, oder das verminderte Serumalbumin könnte bewirken, daß die Glomerulusfiltration nicht völlig versiegt.

Behandlung der Schwangerschaftsnephropathie mit Hydergin

Solange die Ursache dieses Krankheitsbildes unbekannt ist, besteht keine Möglichkeit einer kausalen Behandlung, und die symptomatische Therapie wird darauf ausgerichtet sein, alle jene Zustände zu beseitigen, welche die Toxikose verschlimmern und die Prognose für Mutter und Kind ungünstig beeinflussen.

Die klassische Behandlung verfolgte das Ziel, die cerebrale Schwelle für eklamptogene Reize heraufzusetzen und damit die Anfallsbereitschaft zu vermindern. Die zu diesem Zwecke zur Verfügung stehenden Mittel (Opiate, Barbiturate, Chloralhydrat usw.) haben aber verschiedene Nachteile sowohl für die Mutter als auch für das Kind.

Die neuere Therapie verfolgt in Anlehnung an die Pathogenese der Spätgestosen vor allem zwei Behandlungsziele. Diese sind

1. Verbesserung der O₂-Versorgung der Gewebe, z. B. durch Einatmenlassen von reinem Sauerstoff bei schweren Fällen.
2. Beseitigung des Arteriolenasmus, d. h. der Ursache der Gewebsanoxie.

Die Lösung des Arteriolenasmus bewirkt eine Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes. Dadurch wird die Durchblutung der Gewebe verbessert, die Hypoxie beseitigt und schließlich auch die Hypertension zum Verschwinden gebracht. Die Bekämpfung der Hypertension hat aber nur dann einen Sinn, wenn die Blutversorgung der Gewebe dadurch nicht beeinträchtigt wird, d. h. es darf nicht zu einem Versacken des Blutes im Venengebiet kommen. Ein Ansteigen des Blutdruckes bedeutet erhöhte Gefahr für Mutter und Kind, denn der Blutdruckanstieg ist die Folge eines zunehmenden Gefäßspasmus. Dies bedeutet für die Mutter erhöhte Anfallsbereitschaft, für das Kind Gefahr der Asphyxie.

Unter den neueren Mitteln erschien das Hydergin zur Behandlung der Spätgestosen besonders geeignet, da sich dessen verschiedene Angriffspunkte weitgehend mit den therapeutischen Zielen decken.

Beim Hydergin handelt es sich um ein modifiziertes Secalealkaloid der Ergotoxingruppe. Es enthält zu gleichen Teilen Dihydro-Ergocornin, Dihydro-Ergokryptin sowie Dihydro-Ergocristin und besitzt die Eigenschaften eines ausgesprochenen Sympaticolyticums. Seine blutdrucksenkende Eigenschaft hatte in der Behandlung der essentiellen Hypertonie gute Resultate ergeben und beruht einerseits auf einer Senkung des Gefäßtonus zentralen Ursprungs (Vasomotorenzentrum), anderseits auf einer peripheren Gefäßerweiterung und Abschirmung der Peripherie gegenüber vasokonstriktorischen adrenergischen Impulsen. Außerdem wird dem Hydergin ein sedativer Einfluß auf die Psychomotorik nachgesagt.

Auf Grund dieser Eigenschaften des Hydergins war von seiner Anwendung in der Behandlung der Spätgestosen eine Verbesserung der periphereren Zirkulation, Beseitigung der Gewebshypoxie, Senkung der Hypertension und möglicherweise auch eine Abschwächung oder Reduktion der eklamptischen Anfälle zu erwarten. Es muß hier allerdings beigefügt werden, daß der Nephropathiehochdruck im Gegensatz zur essentiellen Hypertonie vorwiegend humoral bedingt sein dürfte, sodaß man trotz der guten Wirkung des Hydergins bei essentieller Hypertonie für den Nephropathiehochdruck nicht ohne weiteres das gleiche erwarten durfte.

In den wenigen Berichten, die bis heute über die Behandlung der Schwangerschaftsnephropathie mit Hydergin veröffentlicht wurden, wird über gute Erfolge geschrieben. Diese Arbeiten stammen von *G. Szirmak* und *B. Horvath*, *Folimer*, *M. L. Mc Call* und *H. W. Taylor*, *A. L. Alba* und *Y. Montell*, *F. Rupp*, *H. Sauter*.

Eigene Untersuchungen

In den Jahren 1950-52 wurden an der geburtshilflich-gynaekologischen Klinik des Kantonsspitals St. Gallen ca. 120 Patienten mit leichter bis schwerer Spätgestose mit Hydergin behandelt. Es befinden sich darunter 49 Fälle mit erheblichem Blutdruckanstieg (d.h. über 150/90 mm Hg) und einer Proteinurie von mehr als 0,1 %, die sich auf Ruhe und Diät nicht zurückbildeten und deshalb allein für die Beurteilung der Hydergintherapie herangezogen werden können. Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei den meisten Fällen mit geringer Hypertension, geringer Proteinurie und schwachen Oedemen die Hospitalisation, Bettruhe und Diät genügen, um diese Symptome zum Verschwinden zu bringen. Die gleiche Beobachtung konnte auch bei einigen schweren Fällen gemacht werden, und es wäre daher bei solchen Patienten nicht möglich, den Anteil der Hyderginwirkung an der Rückbildung der Symptome zu ermitteln.

Der Beurteilung dieser 49 Therapiefälle wurde folgende Gruppierung zugrundegelegt:

- A) Leichte Prae-Eklampsie (Bl. Dr. tiefer als 160/100 mm Hg).
- B) Vorbestehende Hypertension mit aufgepfropfter Prae-Eklampsie.
- C) Prae-Eklampsie bei vorbestehendem Nierenschaden.
- D) Recidivierende Prae-Eklampsie.
- E) Schwere Prae-Eklampsie (hier wurden Fälle mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Magendruck, Augenflimmern und einem Blutdruck von mindestens 160/100 mm Hg eingereicht).
- F) Eklampsie.

Bei der Gruppierung der einzelnen Fälle wurde nicht immer streng auf die numerischen Werte von Blutdruck und Eiweiß beim Eintritt abgestellt, sondern weitgehend auch der klinische Verlauf unmittelbar nach Spitaleintritt mit der unter Diät, Bettruhe usw. in den ersten Stunden oder Tagen oft sehr rasch erfolgenden Änderung der Symptomatik berücksichtigt.

Unter den 49 Therapiefällen figurieren 16 Patientinnen, bei denen zur Ermittlung der Ansprechbarkeit auf Hydergin ein Cold-Pressor-Test nach *Hines & Brown* gemacht wurde. Er beruht auf der Erfahrung, daß ein kurzdauerndes Eintauchen der Hand in Eiswasser einen reflektorischen Blutdruckanstieg bewirkt. Dieser wird durch Hydergin abgeschwächt.

Bei der Durchführung des Cold-Pressor-Testes wurde folgende Technik eingehalten: Der Ruheblutdruck wurde durch mehrmaliges Messen am liegenden Patienten festge-

stellt. Dann mußte dieser die Hand eine Minute lang in eisgekühltes Wasser von $1-3^{\circ}\text{C}$. halten. Während dieser Zeit wurden am andern Arm zwei Blutdruckmessungen vorgenommen und zwar nach 30 und 60". Nach dem Handbad folgten weitere Blutdruckmessungen in Abständen von je einer Minute. Die Auswertung des Testes geschah nach dem Schema von *Hines* und ergab folgende Klassifikation der 16 Fälle mit Cold-Pressor-Test:

Hyporeaktoren (diast. Druckanstieg weniger als 10 mm Hg):	4 Fälle
Normoreaktoren (diast. Druckanstieg 10 - 20 mm Hg):	8 Fälle
Hyperreaktoren (diast. Druckanstieg mehr als 20 mm Hg):	4 Fälle

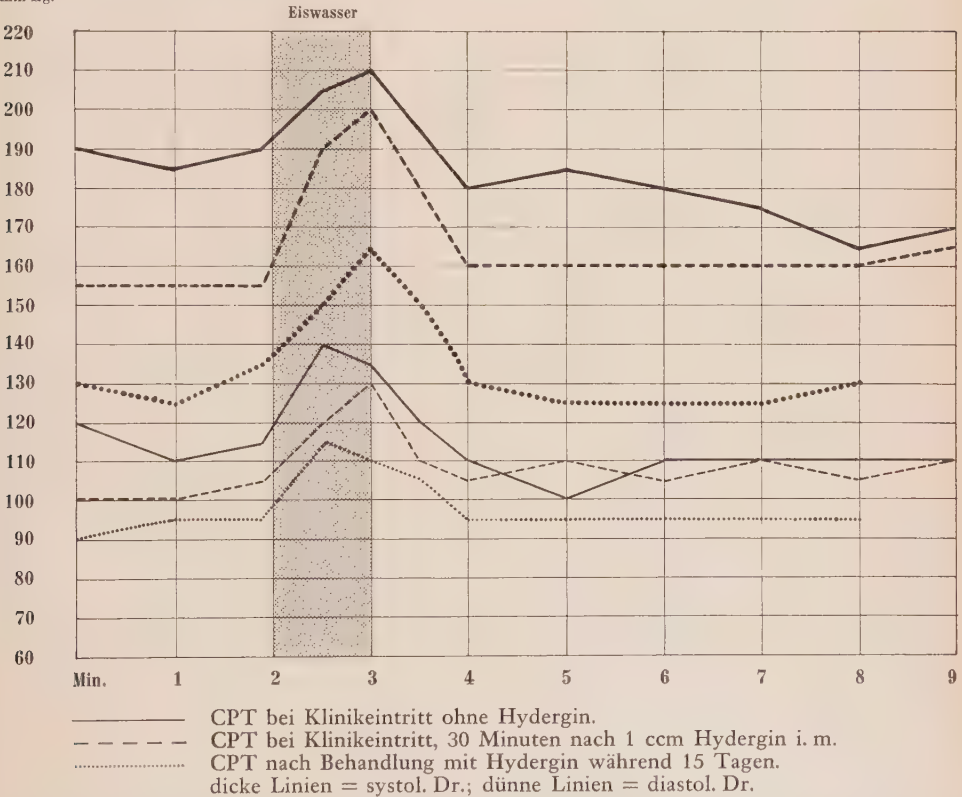
Die Größe dieses Blutdruckanstieges sowie der erreichte Maximalwert sind abhängig von der Erregbarkeit des Gefäßsystems. Beim Hypertoniker ist diese fast immer erhöht, während sie beim Normotoniker Schlüsse von prognostischer und diagnostischer Bedeutung zu ziehen erlaubt. So besteht nach *Hines* beim Normotoniker mit Hyperreaktion im CPT eine Disposition für Hypertonie. Beim Vorliegen einer Normo- oder Hyporeaktion ist die Wahrscheinlichkeit für das spätere Auftreten einer Hypertension viel geringer oder gleich null. Der Wert des Testes wird in manchen Fällen dadurch eingeschränkt, daß mit zunehmendem Alter des Individuums die Reaktivität der Gefäße normalerweise zunimmt.

An einigen Beispielen soll die Wirkung des Hydergins im Cold-Pressor-Test dargestellt werden. Es handelt sich um je einen Fall von Hyperreaktion, Normoreaktion und Hyporeaktion.

1. BEISPIEL: Hyperreaktion

J. Nr. 1010/1950. III-Para, 37 Jahre alt, nie ernstlich krank gewesen. Beim Klinikeintritt wurde folgender Befund erhoben: Blutdruck: 180/110, Spur Eiweiß, keine Oedeme, keinerlei subjektive Beschwerden.

Bl. Dr. COLD-PRESSOR-TEST
mm Hg.

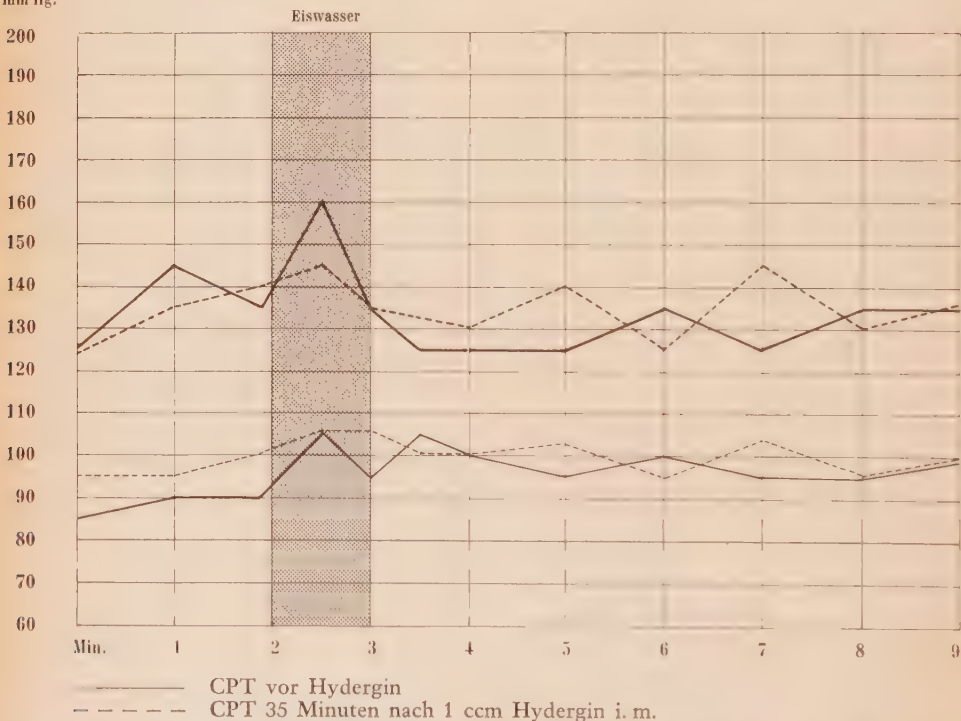


Der diastolische Druckanstieg betrug vor und 30 Minuten nach Hydergin 25 mm Hg, was besagt, daß die Gefäßreaktivität durch eine einmalige Hyderginapplikation nicht beeinflußt worden ist. Dagegen wurde der Ruheblutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch durch Hydergin deutlich gesenkt. Nach unseren bisherigen Erfahrungen läßt sich daraus entnehmen, daß es sich hier um eine essentielle Hypertonie und nicht um einen Nephropathiehochdruck handelte, da der letztere durch Hydergin nur schwer zu beeinflussen ist.

2. BEISPIEL: Normoreaktion

J. Nr. 1002/1950. I-Para, 22 Jahre alt, hatte als Kind Morbilli, Varicellen, Angina, Otitis media, war sonst nie krank. Blutdruck vier Wochen vor der Hospitalisation noch normal. In letzter Zeit manchmal Kreuzschmerzen und Magenbrennen, auch etwas Oedeme.
Eintrittsbefund: Blutdruck 150/110 mm Hg, Spuren von Eiweiß, mäßige Lid- und Malleolen-oedeme.

Bl. Dr. COLD-PRESSOR-TEST
mm Hg.

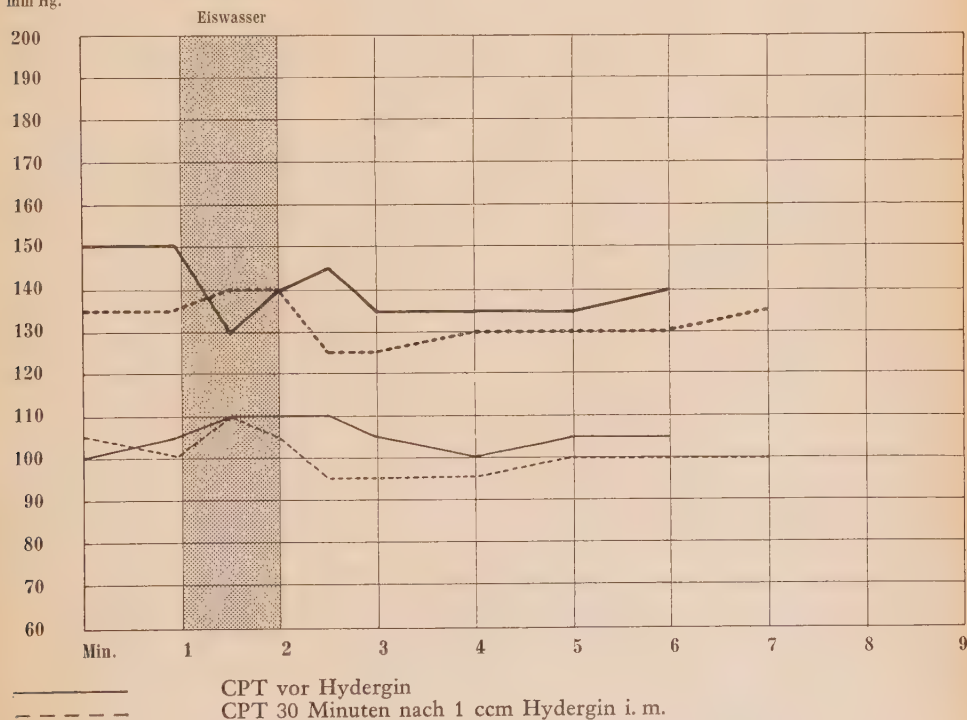


Die Normoreaktion zeigt sich in einem diastolischen Druckanstieg von 15 mm Hg. Das Resultat der Hyderginapplikation war eine Verminderung dieses diastolischen Druckanstieges auf 5 mm Hg, also eine Umwandlung der Normoreaktion in eine Hyporeaktion. Die absolute Höhe des Blutdrucks wurde kaum beeinflusst. Auffällig ist der unregelmäßige Verlauf der Kurven. Er dürfte daher rühren, daß es sich um eine Patientin mit stark psychisch bedingten Blutdruckschwankungen handelte.

3. BEISPIEL: Hyporeaktion

J. Nr. 1070/1950. I-Para, 26 Jahre alt. Die Anamnese ergab: 1945 Appendicitis mit Appendektomie. 1946 Angina ohne Komplikationen (Niere!). 1948 Abortus mens III (Curettag). In der vorliegenden Schwangerschaft Hyperemesis im dritten Monat, in den letzten Tagen Kopfschmerzen und Kreuzschmerzen. Befund bei Aufnahme in die Klinik: Blutdruck 150/110 mm Hg, keine Proteinurie, deutliche Lidoedeme im Gesicht.

Bl. Dr. COLD-PRESSOR-TEST mm Hg.



Hier läßt sich praktisch kein Einfluß des Hydergins auf den CPT feststellen. Eine andeutungsweise Senkung der gesamten diastolischen und systolischen Blutdruckkurve nach Hydergin darf kaum im Sinne einer durch dieses Mittel hervorgebrachten Wirkung interpretiert werden, da sie zahlenmäßig in den Bereich der normalen Schwankungen fällt.

In der Literatur wird die Bedeutung des CPT unterschiedlich beurteilt.

Dieckmann machte Serienuntersuchungen mit Hilfe des selbsttätigen Tycos-Blutdruckmessers. Sie ergaben die folgenden Mittelwerte für den systolischen- und diastolischen Anstieg im CPT:

- a) Anstieg bei normalen Schwangeren a. p. ohne Hypertension
in der Familienanamnese 20 mm Hg systolisch
- b) Anstieg bei normalen Schwangeren a. p. mit Hypertension
in der Familienanamnese 36 mm Hg systolisch
- c) bei Pat. mit Prae-Eklampsie und Eklampsie 20 mm Hg systolisch
und 16 mm Hg diastolisch
- d) bei Pat. mit Hypertension 52 mm Hg systolisch
und 38 mm Hg diastolisch

Er stellte fest, daß schwangere Patientinnen mit essentieller Hypertonie eine ausgesprochene vasomotorische Labilität zeigten, wobei es im Verlaufe des CPT in einzelnen Fällen zum Auftreten schwerer Symptome kam, wie z. B. unerträglichen Schmerzen, vasomotorischem Kollaps, Nausea, Emesis, Haematurie, Konvulsionen usw.

Die geringeren Druckanstiege bei Patienten mit Prae-Eklampsie oder Eklampsie könnten nach *Dieckmann* darauf beruhen, daß sich bei diesen Zuständen der Gefäßspasmus in seinem Maximum befindet oder eine verminderte Reaktion auf Schmerzstimuli besteht.

Chesley und *Chesley* fanden bei 539 getesteten schwangeren Patientinnen, daß die Häufigkeit der Toxikose bei der normalen und der hyperreaktiven Gruppe im wesentlichen dieselbe war.

Reid und *Teel* kommen auf Grund von 159 CPT's bei 34 Schwangeren zum Schluß, daß dieser Test nicht geeignet sei, eine drohende Toxikose aufzudecken.

Randall, *Murrey* und *Mussey* stellten bei ihren Untersuchungen mit dem CPT fest, daß 33 % der Patientinnen mit abnormer Reaktion später eine Toxikose bekamen.

Die unterschiedlichen Resultate dürften z. T. darauf beruhen, daß die Grenze zwischen normal und abnorm eine willkürliche ist und von den verschiedenen Autoren verschieden hoch angenommen wurde. Außerdem wurde zwischen reiner Toxikose und superponierter Toxikose nicht streng unterschieden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der CPT weniger zu prognostischen oder diagnostischen Zwecken ausgeführt. Es handelte sich hier vielmehr darum, die Ansprechbarkeit der Patientinnen auf Hydergin zu ermitteln, und es zeigte sich dann auch, daß bei

allen Patientinnen mit positivem Ergebnis der Hyderginbehandlung sich auch im CPT eine entsprechende Reaktion eingestellt hatte, wie z. B. eine Verminderung des systolischen und diastolischen Anstieges während des Handbades, eine Senkung des Ruheblutdrucks oder auch eine solche der ganzen Blutdruckkurve.

Ergebnisse der Hyderginbehandlung

Wie bereits erwähnt konnten von ca. 120 Fällen, die mit Hydergin behandelt wurden, nur 50 Fälle für die Beurteilung dieser Therapie herbeigezogen werden.

Unter den nicht zur Beurteilung gelangenden Fällen befinden sich solche mit nur geringer Blutdruckerhöhung, geringer Proteinurie und wenig ausgeprägten Oedemen, bei denen Bettruhe und Diät allein schon genügten, diese Symptome zum Verschwinden zu bringen; ferner Fälle mit hohen Blutdruckwerten und starker Proteinurie, die sich aber auf 1–2 Tage Bettruhe und Diät ebenfalls prompt besserten. Schließlich wurden auch alle Fälle ausgeschieden, bei denen die Hyderginmedikation über zu kurze Zeit erfolgte, und im weitem alle Fälle, bei denen neben Hydergin noch andere blutdrucksenkende Mittel (z. B. Protveratrin) gegeben wurden, sodaß das erzielte Resultat nicht nur auf die Hyderginwirkung zurückgeführt werden konnte.

Hydergin wurde peroral, parenteral oder kombiniert verabreicht, z. T. mit gleichbleibender, z. T. mit ansteigender Dosierung.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der therapeutischen Versuche mit Hydergin für jede einzelne Gruppe der Spätgestosen gesondert besprochen werden.

Die Gruppe A umfaßt 32 Fälle mit leichter Prae-Eklampsie ohne nachweislich vorbestandene Hypertension oder Nierenschaden.

Hydergin wurde verschieden dosiert. Während der Geburt wurde, wenn überhaupt nötig, meist 4-stündlich 1 ccm i. m. verabreicht. Sonst wurden 3 x 10 Tr. ansteigend bis 3 x 20 Tr., zuletzt wieder absteigend bis 3 x 10 Tr. gegeben; dies allein oder kombiniert mit täglich 1–2 mal 1 ccm i. m. In einigen Fällen bekamen die Patienten Linguetten in der Dosierung von 3 x 2 bis 8 x 1 Linguetten pro Tag.

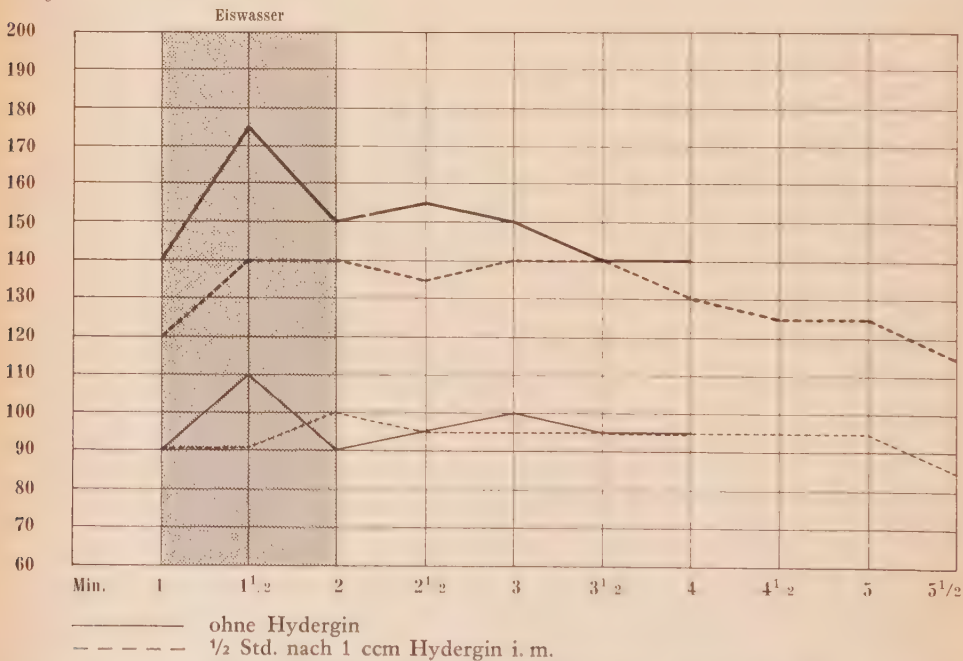
Eine eindeutige Senkung des Blutdrucks durch Hydergin konnte nur in einem Falle festgestellt werden. Es handelt sich um eine 44jährige I-Para (J. Nr. 250/1951), welche über häufiges

Erbrechen während der Schwangerschaft klagte. Außerdem habe sie vermehrte Kopfschmerzen und seit zwei Monaten geschwollene Füße und ein gedunsenes Gesicht gehabt.

Der Aufnahmezustand ergab einen Blutdruck von 160/85, Spuren von Eiweiß, Oedeme an den Extremitäten und Augenlidern. Am Augenhintergrund normaler Befund. Ein CPT wurde erst neun Tage nach der Aufnahme der Patientin in die Klinik und drei Tage nach Beginn der Hyderginmedikation gemacht. Er zeigte folgendes Bild:

COLD-PRESSOR-TEST vom 19. 3. 51. Die Patientin hat seit 12 Stunden kein Hydergin mehr erhalten.

Bl. Dr.
mm Hg.



Es handelt sich um eine Normoreaktion mit einem diastolischen Druckanstieg von 20 mm Hg. (systolisch 35 mm). Die Hydergininjektion bewirkte eine deutliche Senkung des systolischen Ruheblutdrucks und Abflachung beider Kurven. Diese prompte Beeinflussung des Blutdrucks läßt mit Rücksicht auf das Alter der Patientin an eine vorbestehende, eventuell latente, Hypertonie denken.

Die Patientin erhielt die übliche Nephropathiediät (NaCl 1,3 gr, Eiweiß 67 gr). Während den ersten fünf Tagen wurden keine blutdrucksenkenden Mittel verabfolgt. Erst vom sechsten Tage an, nachdem der Blutdruck durch Bettruhe und Diät unbeeinflusst geblieben war, erhielt die Patientin 4-stündlich 0,3 mg Hydergin i. m. In der Folge sank der Blutdruck bis auf 115/85 am Tage vor der Geburt. Unter der Geburt erfolgte wieder ein Anstieg, der ebenfalls durch Hydergin reduziert werden konnte.

Die Geburt wurde durch Sectio beendet wegen alter I-Para, Uterus myomatosus, vorzeitigem Blasensprung, mekoniumhaltigem Fruchtwasser und primärer Wehenschwäche.

Bei den meisten übrigen Fällen der Gruppe A wurde der Blutdruck durch Hydergin nicht beeinflußt. Die wenigen Fälle, wo die Patientin bis zum Termin nach Hause entlassen wurde, aber weiter Hydergintropfen einnahm, können mangels genügender Kontrolle nicht zur Beurteilung herbeigezogen werden. In fünf Fällen wurde während der Geburt 0,3 mg Hydergin alle 3–4 Stunden i. m. verabreicht. Der Blutdruck blieb konstant, aber es traten keine Symptome einer drohenden Prae-Eklampsie oder Eklampsie auf.

In die Gruppe B wurden die Fälle von essentieller Hypertonie mit aufgepfropfter Toxikose eingereiht. Unter fünf Patientinnen konnte nur bei einer eine gute Wirkung mit Hydergin erzielt werden.

Es handelt sich um eine 37-jährige III-Para (J. Nr. 1010/1950), die nie krank war und während der Schwangerschaft keinerlei Beschwerden hatte. Bei Spitaleintritt wurde ein Blutdruck von 180/110 mm Hg festgestellt. Ferner fanden sich Spuren von Eiweiß im Urin. Oedeme waren nicht vorhanden.

Der Cold-Pressor-Test ergab eine Hyperreaktion mit einem Anstieg des diastolischen Druckes um 25 mm Hg. Nach Hydergin blieb diese Hyperreaktion bestehen, hingegen war die ganze Kurve, und vor allem der Ruheblutdruck, auf ein tiefes Niveau verschoben.

Die Geburt erfolgte am Tage der Einweisung. Nachher wurde die Patientin mit Hydergin nach folgendem Schema behandelt.

6 Tage lang 3 x 30 Tropfen + 3 x 1 ccm i. m.

4 Tage lang 3 x 30 Tropfen + 4 x 1 ccm i. m.

4 Tage lang 3 x 40 Tropfen + 4 x 1 ccm i. m.

2 Tage lang 3 x 30 Tropfen + 2 x 1 ccm i. m.

Nach 14 Tagen Hyderginbehandlung war der Blutdruck auf 130/90 mm Hg abgesunken, und der CPT ergab eine Normoreaktion mit einem diastolischen Druckanstieg von 20 mm Hg. Die Proteinurie hatte sich nach einem Anstieg auf 0,4 ‰ am Tage nach der Geburt im Verlaufe von neun Tagen vollständig zurückgebildet.

Die Patientin erhielt nach ihrer Entlassung aus der Klinik noch eine Woche lang täglich 3 x 20 Tropfen + 2 mal 1 Amp. Hydergin i. m. Eine Nachkontrolle der Patientin 39 Tage nach Beginn der Behandlung ergab noch einen Blutdruck von 125/90 mm Hg.

Wahrscheinlich stand hier eine jugendliche, labile Hypertension im Vordergrund, wobei eine aufgepfropfte leichte Prae-Eklampsie zur Zeit des Geburtstermins einen zusätzlichen Anstieg des Blutdrucks verursachte. In diesem Sinne könnte vielleicht das Verhalten der Protein-

urie gedeutet werden. Sie zeigte nach einem maximalen Wert am Tage nach der Geburt eine gleichmäßige Abnahme und war bereits verschwunden zu einer Zeit, da sich der Blutdruck teilweise noch über der Norm bewegte. Bei reinen Prae-Eklampsien überdauert die Proteinurie meistens die Hypertonie.

Die gute therapeutische Wirkung des Hydergins kann in diesem Falle als erwiesen gelten: handelte es sich doch um eine hartnäckige Hypertension, die sich erst im Verlaufe einer intensiven Behandlung während relativ langer Zeit zurückbildete. Im gleichen Sinne spricht die gute Ansprechbarkeit der Patientin auf Hydergin im CPT. Es dürfte aber nicht ohne Zwang möglich sein, das Zurückgehen der aufgepfropften, leichten Prae-Eklampsie auch auf das gleiche Medikament zu beziehen.

Bei den übrigen Patienten der Gruppe B war die Hyderginwirkung fraglich oder negativ. In einem Falle (J. Nr. 920/1950) mußte die Hyderginmedikation wegen Blutdrucksteigerung abgebrochen werden.

Gruppe C: Hier kann nur ein Fall angeführt werden. Es handelt sich um eine 33 jährige V-Para (J. Nr. 1108/1950).

Die Frau erkrankte 1945 an Scharlach und hatte anschließend eine Proteinurie, die aber wieder verschwand. Drei Monate später

1. Gravidität mit Eklampsie im fünften Monat und intrauterinem Fruchttod.
2. Gravidität 1946 mit Eklampsie im siebten Monat und intrauterinem Fruchttod.
3. Gravidität 1947 mit Nephropathie. Das Kind war 14 Tage vor dem Termin intrauterin abgestorben.
4. Gravidität 1949. Sectio 1 Monat vor dem Termin. Kind lebensfrisch.
5. Gravidität 1950. Die Patientin hatte keine Beschwerden. Bei der Kontrolle wurde aber eine chronische Hypertension und leichte Proteinurie festgestellt.

Der drei Tage vor Klinikeintritt durchgeführte CPT zeigte eine Hyporeaktion, aber deutliche Senkung der Ausgangswerte des Blutdrucks 25 Minuten nach 1 ccm Hydergin i. m.

Bei der Aufnahme in die Klinik wurde ein Blutdruck von 160/125 mm Hg festgestellt, ferner Oedeme an den Malleolen links. Der Urin enthielt kein Protein.

Die Patientin bekam Nephropathiediät und ante partum Hydergin in einer Dosis von täglich 3 x 30 Tropfen + 3 x 1 ccm i. m. Der Blutdruck sank in dieser Zeit auf 140/110 mm Hg ab.

Am fünften Tage wurde die Patientin prophylaktisch durch Sectio entbunden wegen wiederholtem Absterben des Kindes in graviditate. Darauf senkte sich der Blutdruck weiter und betrug bei Entlassung der Patientin noch 135/90 mm Hg.

Die prompte Blutdruckabnahme nach der Sectio spricht eher gegen eine Hyderginwirkung, und die Hypertonie dürfte vorbestanden haben und mit einem Nierenschaden in Zusammenhang gewesen sein.

Die Gruppe D umfaßt 3 Fälle mit recidivierender Prae-Eklampsie (vermutlich latente oder manifeste Hypertonie).

In einem Falle (J. Nr. 1007/1950) handelte es sich um eine 40 jährige V-Para. Sie hatte als Kind Morbilli und Grippe, nie Nierenkrankheiten. Ein Nabelbruch besteht schon seit Jahren. 1939 Meningitis epidemica.

- 1941 Sp. Geb. Wehenschwäche, Nephropathie. Blutdruck 150/100. Eiweiß + +.
- 1943 Sp. Geb. Proteinurie während der Gravidität.
- 1945 Sp. Geb. Proteinurie während der Gravidität.
- 1946 Sp. Geb. Proteinurie während der Gravidität.

Keine Aborte oder Curettagen.

Die Patientin wurde drei Monate vor dem Termin in die Klinik aufgenommen mit einem Blutdruck von 170/110 mm Hg, schwerer Proteinurie und massiven Oedemen an den Beinen, Vulva, Rumpf und Gesicht. Das Kind war bereits abgestorben.

Im Augenhintergrund wurden schwerste Veränderungen mit Blutungen und weißen, scharf begrenzten Degenerationsherden festgestellt.

Der CPT ergab eine Normoreaktion sowie Senkung der Ausgangswerte auf Hydergin.

Wie schon im CPT reagierte der Blutdruck auch im therapeutischen Versuch prompt auf Hydergin. Er war schon nach fünf Tagen auf 140/90 mm Hg abgesunken und stieg auch während der Geburt nicht mehr an. Im Verlaufe der weiteren Behandlung wurden vollständig normale Werte erreicht (130/80 bzw. 135/90 am Tage nach der Geburt und 120/60 am Tage der Entlassung, d. h. drei Wochen später). Zurück blieb einzig eine hartnäckige Proteinurie. Die Kontrolle des Augenhintergrundes, 8 Tage nach der Geburt, ließ hingegen keine eindeutige Besserung des früher erhobenen Befundes erkennen.

Beim zweiten Fall (J. Nr. 1040/1952) wurde die Hyderginmedikation abgebrochen, nachdem die Proteinurie verschwunden war und der Blutdruck Werte von 135/85-90 erreicht hatte. Es war dies offenbar etwas zu früh, da sich in der Folge wieder ein leichter Blutdruckanstieg einstellte und bei der Entlassung noch 135-140/100 mm Hg gemessen wurden.

Beim dritten Fall (J. Nr. 864/1950) hatte das Hydergin keinen Einfluß auf den Verlauf der Nephropathie.

Gruppe E: In diese Gruppe konnten 5 Fälle eingereiht werden. Eine positive und günstige Reaktion auf Hydergin war nur in einem Falle festzustellen, wobei aber noch erwähnt werden muß, daß die Patientin Zeichen einer ausgesprochenen vegetativen Labilität aufwies, trotz Hyporeaktion im CPT.

Es handelt sich um eine 23jährige I-Para (J. Nr. 1137/1950). Sie hatte beim Eintritt, drei Wochen vor dem Geburtstermin, diffuse Unterschenkeloedeme, eine Proteinurie von 1 ‰ und einen Blutdruck von 150/100 mm Hg. Nach drei Tagen Diät und Bettruhe war der Blutdruck leicht gesunken und zwar hauptsächlich morgens, während abends wieder Anstiege auf 160-170/110 mm Hg auftraten. Am vierten Tage erfolgte ein plötzlicher Anstieg des Blutdrucks auf 190/115 mm Hg. Die Patientin mußte erbrechen und wies deutliche Zeichen von Prae-Eklampsie auf wie Magendruck und Kopfschmerzen. Sie erhielt nun eine Dauertropfinfusion mit 500 ccm 5%-iger Traubenzuckerlösung, in welche 10 Ampullen Hydergin gegeben wurden. Die Infusion dauerte zehn Stunden, sodaß stündlich 0,3 mg Hydergin i. V. zugeführt wurden. In der Folge gingen der systolische und der diastolische Blutdruck wie auch die subjektiven Beschwerden eindeutig zurück. Der Blutdruck betrug nachher noch 145/110 mm Hg.

Vier Tage später erfolgte die Geburt nach Pitocin-Einleitung. Unter der Geburt kam es wieder zu einem Blutdruckanstieg bis auf 170/120 mm Hg. Zeichen von Prae-Eklampsie traten jedoch keine mehr auf. Hydergin wurde nicht mehr gegeben.

Nach der Geburt gingen die Prae-Eklampsie-Zeichen innert weniger Tage zurück, und das post partum gegebene Hydergin schien keinen eindeutigen Einfluß auf den Blutdruck mehr zu haben.

Bei drei weiteren Fällen dieser Gruppe (J. Nr. 887/1950; 966/1950 und 1204/1950) war die Hyderginwirkung problematisch, und beim fünften Fall (J. Nr. 973/1950) konnte man überhaupt keine Wirkung auf Hydergin feststellen.

Die Gruppe F enthält drei Fälle mit Eklampsie. In allen drei Fällen wurde zuerst die übliche Eklampsie-Therapie mit Luminal, Magnesiumgluconat und Cocarboxylase durchgeführt. Hydergin wurde erst nach den Anfällen gegeben und nachdem die Krise anscheinend vorüber war, aber bei noch erhöhtem Blutdruck. Die Dosis betrug 0,3–0,6 mg i. V. und anschließend 0,3 mg i. m. Anfälle traten darnach keine mehr auf, und der Blutdruck senkte sich im Allgemeinen bis auf normale Werte.

Als Nebenwirkung der Toxikose-Behandlung mit Hydergin wurde an der Frauenklinik St. Gallen häufig eine deutliche Verstärkung der Wehentätigkeit festgestellt. Nach Wilhelm besteht diese in einer Verbesserung von Rhythmik und Frequenz, sowie Hebung des Tonus, wodurch es zu einer Verkürzung der Geburtsdauer komme. Er glaubt aber, daß Hydergin anscheinend nicht geeignet ist, bei Frauen am Termin sicher Wehen auszulösen.

Zusammenfassung

Es wird über 49 Fälle von Spätgestosen berichtet, welche einer Therapie mit Hydergin unterzogen wurden.

Anhand einer Übersicht über die wichtigsten Theorien über die Aetiologie der Spätgestosen wird gezeigt, daß eine kausale Therapie bis heute nur teilweise möglich ist, und daß sich die Behandlung im Übrigen nach den vorherrschenden Symptomen zu richten hat. In diesem Sinne wurde das Hydergin angewandt.

In einigen Fällen wurde zwecks Ermittlung der Ansprechbarkeit der Patienten auf Hydergin ein CPT gemacht, und es ergab sich dann auch eine auffallende Übereinstimmung zwischen der Wirkung dieses Mittels im CPT und dem Resultat des therapeutischen Versuches.

Die 49 Fälle wurden in folgende Gruppen unterteilt:

- A) leichte Prae-Eklampsie,
- B) vorbestehende Hypertension mit aufgepfropfter Prae-Eklampsie,
- C) Prae-Eklampsie bei vorbestehendem Nierenschaden,
- D) recidivierende Prae-Eklampsie,
- E) schwere Prae-Eklampsie,
- F) Eklampsie.

Ein eindeutiges und positives Ergebnis der Behandlung mit Hydergin konnte nur bei wenigen Fällen festgestellt werden. Es betrifft dies:

- 1 Fall mit vorherrschender essentieller Hypertension und aufgepfropfter leichter Prae-Eklampsie,
- 1 Fall mit fraglicher latenter oder manifester Hypertonie,
- 1 Fall von recidivierender Prae-Eklampsie mit prompter Reaktion auf Hydergin,
- 1 Fall von schwerer Prae-Eklampsie mit guter Reaktion auf Hydergin bei psychisch labiler Patientin.

Bei einigen weiteren Fällen ließ sich ein Zusammenhang zwischen klinischer Besserung und Hyderginmedikation nicht einwandfrei feststellen, und beim Rest war dieses Medikament ohne Wirkung auf den Verlauf der Toxikose.

An dieser Stelle möchte ich Herrn P. D. Dr. O. Käser einen herzlichen Dank aussprechen für seine vielen guten Ratschläge und seine Geduld bei der Durchsicht und Korrektur meiner Arbeit.

Ebenso bin ich Herrn Dr. Kaufmann sehr zu Dank verpflichtet für seine Hilfe bei der Einteilung und Beurteilung der Fälle.

CURRICULUM VITAE

Ich bin am 27. Mai 1910 in St. Gallen geboren, reformiert, ledig. Hier besuchte ich die Primar- und anschließend die Sekundar- und Realschule. Nach einer kaufmännischen Lehre in einer Reklamefirma und gleichzeitigem Besuch der Handelsschule des K. V. erwarb ich mir das Handelsdiplom und war hierauf im kaufmännischen Berufe tätig. Im Jahre 1933 absolvierte ich die eidgenössische Maturitätsprüfung nach Vorbereitung an der Gymnasialabteilung des Instituts auf dem Rosenberg in St. Gallen. Nach dem Besuch der Vorlesungen und Kurse an der Lehramtsschule St. Gallen gelangte ich in den Besitz des Sekundarlehrer-Patentes und arbeitete einige Zeit in diesem Berufe. Dann wandte ich mich dem Medizinstudium zu, welches mit dem Bestehen des eidgenössischen Staatsexamens im Jahre 1948 seinen Abschluß fand. Seither habe ich als Praxisvertreter oder im Spital als Ferienvertreter gearbeitet.

LITERATUR-VERZEICHNIS

- Alha, A. L. und Y. Montell: Doudecim Helsinki **69**, 242, 1953.
- Chesley, L. C. and E. R. Chesley: Surg. Gynec. Obstet. **69**, 436, 1939.
- Chesley: in Dieckmann's «The Toxemias of Pregnancy» p. 346, Mosby 1952.
- De Snoo: in Dieckmann's «The Toxemias of Pregnancy» p. 346, Mosby 1952.
- Dettbarn, W. und F. Groß: Schweiz. med. Wschr. **85**, 662, 1955.
- Dieckmann, W. J.: The Toxemias of Pregnancy. Mosby 1952.
- Föllmer: Geburtsh. Frauenheilk. **12**, 956, 1952.
- Galloway and Paul: in Dieckmann's «The Toxemias of Pregnancy» p. 331, Mosby 1952.
- Hauch, E. und K. Lehmann: Acta obstet. gynec. Scand. **14**, 425, 1934.
- Hertig: zit. nach Page «The Hypertensive Disorders Of Pregnancy» p. 89, Charles Thomas, Springfield.
- Hines, E. A. Jr.: Hypertension Symposium by E. T. Bell, University of Minnesota Press, Minneapolis 1951.
- Hofbauer, J.: Amer. J. Obstet. Gynec. **51**, 514–518, 1946.
- Jailer, J. W. and A. I. Knowlton: J. Clin. Invest. **29**, 1430, 1950.
- Käser, O.: Schweiz. med. Wschr. **84**, 171, 1954.
- Lehmann, K.: Eklampsien i Danmark i aarene 1918–1927, Copenhagen Thesis, Arnold Busek 1933.
- Mach, R. S. et A.-F. Muller: Schweiz. med. Wschr. **85**, 660, 1955.
- Mach, R. S., J. Fabre, A. Duckert, R. Borth et P. Ducommun: Schweiz. med. Wschr. **84**, 407, 1954.
- Masson, G. M. C., A. C. Corcoran and J. H. Page: J. Lab. clin. Med. **38**, 213, 1951.
- Mastboom, L.: Abstract, J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **56**, 682, 1949.
- Mc. Call, M. L. and H. W. Taylor: Amer. J. med. Sci. **226**, 537, 1953.
- Page, E. W.: The Hypertensive Disorders Of Pregnancy. Charles Thomas, Springfield (Illinois).
- Randall, L. M., S. E. Murray and R. D. Mussey: Amer. J. Obstet. Gynec. **29**, 362, 1935.
- Reid, D. E. and H. M. Teel: Amer. G. Obstet. Gynec. **35**, 305, 1938.
- Rupp, F.: Gynaecologia **135**, 390, 1953.
- Sandoz A. G.: Die Therapie von Kreislaufkrankheiten mit Hydergin, Juni 1951. (Exposé No 58, Pharmacol. Labor)
- Sauter, H. und H. Suenderhauf: Gynaecologia **137**, 319, 1954.
- Smith, O. W.: Amer. J. Obstet. Gynec. **54**, 201, 1947.
- Szirmak, G. und B. Horvath: Magy. nőorv. lap. **14**, 315, 1951.
- Van Bouwdijk Bastiaanse, M. A. en J. L. Mastboom: Ned. Tijdschr. Verlosk. **49**, 132–176, 1949.
- Van Bud: in Dieckmann's «The Toxemias of Pregnancy» p. 331, Mosby 1952.
- Vlyssidés, Z., C. Tarlatzis et E. Cazaris: Gynec. Obstét. **54**, 69, 1955.
- Wilhelm, F.: Klin. Med. Wien, **6**, 414, 1951.
- Woodbury, R. A., R. P. Ahlquist, B. Abreu, R. Torpin and W. G. Watson: J. Pharmacol. (Exper. Therap.) **86**, 359, 1946.
- Zeek, P. M. and N. S. Assali: Amer. J. clin. Path. **20**, 12, 1950.

